

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر  
دانشکده پزشکی

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی ( یا پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی):

**بررسی باکتری های نا معمول (آسینیتوباکتر و موراکسلا کاتارالیس) به  
عنوان عفونت بیمارستانی در بیمارستان فاطمه الزهراي بوشهر در سال  
۱۳۸۸\_۱۳۹۰**

دانشجو

امین استوار شیرازی

استاد راهنما

دکتر کتایون وحدت - دانشیار گروه عفونی

دکتر فهیمه هداوند - استادیار گروه عفونی

استاد مشاور

دکتر محمد بهمنیار - استادیار گروه پاتولوژی

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی  
درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

خرداد ماه ۱۳۹۰

تقدیم به:

پدر و مادر مهربانم

که دعای خیرشان پیوسته ضامن  
موفقیت هایم است.

و باشکر ویژه از استاد کرامت‌قدم

# سرکار خانم دکتر کتایون وحدت

او که در طوفان بی شکیب جمل، نوح من بودند...

## بررسی باکتریهای نامعمول (اسینیتوباکتر و موراکسلا کاتارالیس) به عنوان عفونت بیمارستانی در بیمارستان فاطمه زهراي بوشهر در سال ۱۳۹۰\_۱۳۸۸

وحدت کتایون ، هداوند فهیمه، بهمنیار محمد، استوار شیرازی امین

### مقدمه:

عفونت های بیمارستانی از علل شایع و مهم مرگ و میر، ناتوانی، افزایش طول مدت بستری، تحمیل و افزایش هزینه های بیمارستانی و بروز مشکلات بهداشتی می باشند. در این میان توجه به پاتوژن های نامعمول همانند موراکسلا کاتارالیس و آسینیتوباکتر به عنوان یکی از شایع ترین عوامل ایجادکننده عفونت های بیمارستانی که نسبت به طیف وسیعی از آنتی بیوتیک ها مقاومت نشان می دهد اهمیت ویژه ای دارد، هدف از این مطالعه بررسی این دو میکروارگانیسم در نمونه های اخذ شده از بیماران مشکوک به عفونت بیمارستانی در بیمارستان های آموزشی شهر بوشهر است.

### مواد و روش ها:

در این مطالعه که به صورت مقطعی در یک دوره دو ساله طی سال های ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۰ در بیمارستان های آموزشی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی بوشهر انجام پذیرفت، بیمارانی که کشت های آنها با موراکسلا کاتارالیس و آسینیتوباکتر مثبت شده بود، وارد مطالعه شدند و تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی به روش آگار دیسک دیفیوژن استاندارد (Kirby-Bauer) انجام گرفت و در نهایت داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و با کمک آمار توصیفی مورد بررسی قرار گرفت.

### نتایج:

در این مطالعه تعداد ۶۳ کشت مثبت با آسینیتوباکتر مربوط به ۴۴ مرد و ۱۹ زن و ۷ کشت مثبت با موراکسلا کاتارالیس مربوط به ۵ مرد و ۲ زن وارد شده و مورد بررسی قرار گرفتند. و در نهایت مقاومت اسینیتوباکتر به وانکومایسین، نیتروفورانتوین و سفالوسپورین های نسل یک و سه، ۱۰۰٪ و همچنین مقاومت به تتراسیکلین، آمینوگلیکوزید ها، کوتریموکسازول، کارباپنم ها و فلوروکینولون ها به ترتیب ۹۶/۹٪، ۹۲/۱٪، ۹۰/۵٪، ۸۸/۹٪، ۷۹/۴٪ گزارش شد و در مورد موراکسلا کاتارالیس همه موارد جدا شده به کارباپنم ها حساس و مقاومت به سفالوسپورین های نسل یک و نیتروفورانتوین، ۱۰۰٪ و سفالوسپورین های نسل سه، کوتریموکسازول، آمینوگلیکوزید ها، فلوروکینولون ها به ترتیب ۷۱/۵٪، ۷۱/۵٪، ۵۷/۱٪، ۵۷/۱٪ گزارش شد.

## نتیجه گیری :

در حال حاضر با توجه به مقاومت بالای آسینیتوباکتر به آنتی بیوتیک های استفاده شده ، ترکیب پیشنهادی برای پوشش این میکرو ارگانیسم (با توجه به حساسیت نسبی گزارش شده) ، فلوروکینولون + کاربپنم می باشد ، درحالی که توجه به این نکته نیز حائز اهمیت است که در ۸۰ درصد موارد احتمال مقاومت به این ترکیب نیز وجود دارد ، لذا پیشنهاد می شود که در استفاده از آنتی بیوتیک های وسیع الطیف برای بیماران دقت بیشتری شود تا از ایجاد و گسترش مقاومت بیشتر به آنتی بیوتیک ها جلوگیری شود .

## واژگان کلیدی:

عفونت بیمارستانی ، آسینیتوباکتر ، موراکسلا کاتارالیس ، مقاومت آنتی بیوتیکی .

## فهرست:

### فصل اول : مقدمه

۲	..... کلیات
۵	..... بیان مسئله
۱۰	..... اهداف اصلی طرح
۱۰	..... اهداف فرعی طرح
۱۰	..... اهداف کاربردی طرح
۱۱	..... فرضیات یا سئوالات پژوهشی (با توجه به اهداف طرح)

### فصل دوم :

۱۳	..... مروری بر متون
----	---------------------

### فصل سوم :

۱۸	..... روش انجام کار
----	---------------------

### فصل چهارم :

۲۲	..... نتایج
----	-------------

### فصل پنجم :

۲۸	..... بحث و نتیجه گیری
----	------------------------

۳۱	..... پیشنهادات
----	-----------------

۳۲	..... محدودیت ها
----	------------------

۳۳	..... منابع
----	-------------

پیوست :

نمودار ۱ : نمونه های مثبت با آسینیتوباکتر به تفکیک بخش ..... ۳۵

نمودار ۲ : نمونه های مثبت با موراکسلا کاتارالیس به تفکیک بخش ..... ۳۶

نمودار ۳ : توزیع فراوانی ایزوله های اسیتوباکتر بر حسب نوع نمونه بالینی ..... ۳۷

نمودار ۴ : توزیع فراوانی ایزوله های موراکسلا کاتارالیس بر حسب نوع نمونه بالینی ..... ۳۷

نمودار ۵ : توزیع فراوانی مقاومت دارویی اسیتوباکتر در بیمارستان فاطمه الزهراى بوشهر ..... ۳۸

نمودار ۶ : توزیع فراوانی مقاومت دارویی موراکسلا در بیمارستان فاطمه الزهراى بوشهر ..... ۳۸



فصل اول:

مقدمه

## کلیات:

عفونت های بیمارستانی از علل شایع و مهم مرگ و میر، ناتوانی، افزایش طول مدت بستری، تحمیل و افزایش هزینه های بیمارستانی و بروز مشکلات بهداشتی می باشند. اگرچه تلاش های صورت گرفته در زمینه کنترل عفونت های بیمارستانی با موفقیت هایی همراه بوده است، لیکن پیشرفت های اخیر در علوم پزشکی و انجام مداخلات پزشکی مکرر از جمله مصرف وسیع داروهای مهار کننده سیستم ایمنی و آنتی بیوتیک ها موجب افزایش افراد آسیب پذیر شده، که این امر با ایجاد مقاومت های قابل انتقال در عوامل بیماریزا نسبت به آنتی بیوتیک ها تشدید شده است. این عفونت ها به سختی درمان شده و گاهی منجر به مرگ بیماران گشته و خطری در حال افزایش محسوب می شوند که تقریباً تمام افراد بستری شده در بیمارستان ها را تهدید می کنند. درمان عفونت های بیمارستانی با توجه به مقاومت اغلب سویه های میکروبی بسیار مشکل و به علت طولانی شدن زمان بستری بیماران، پرهزینه می باشد، بنابراین با صرف هزینه های بسیار کمتر و با توجه به بهداشت بیمارستان ها و تشخیص میکروبیولوژیکی می توان به میزان زیادی عفونت های بیمارستانی را کنترل و از شیوع آنها جلوگیری نمود. وضعیت بیمارستان، نوع بخش و بیمار، با بروز عفونت های بیمارستانی مرتبط می باشند، انتشار نتایج حاصل از این تحقیقات و بررسی ها در مجلات، نشریات پزشکی و علمی و تهیه بولتن های آموزشی باعث افزایش سطح آگاهی مسئولین مربوطه از این نوع عفونت ها می گردد که خود می تواند گامی اساسی در برخورد و کنترل عفونت تلقی گردد.

موراکسلا کاتارالیس ( که از دیرباز به عنوان نرمال فلور بی ضرر نازوفارنکس انسان شناخته می شد ) یک دیپلوکوک گرم منفی، فرصت طلب، هوازی و نرمال فلور نازوفارنکس انسان بوده، سومین

علت شایع عفونت راه های هوایی تحتانی بزرگ سالان بعد از هموفیلوس انفلونزا و استرپتوکوک پنومونیا و همچنین سینوزیت و اوتیت مدیا در اطفال می باشد ، و در بیمارانی با نقص سیستم ایمنی می تواند منجر به نمونیا ، اندوکاردیت ، سپتی سمی و مننژیت شود ، این میکرو ارگانیسم در حالت عادی عفونت بیمارستانی نیست ولی در شرایط خاص مثل مصرف بیش از اندازه و نابجای آنتی بیوتیک های وسیع الطیف ، به صورت Case report گزارشاتی مبنی بر ظهور آن به عنوان عفونت بیمارستانی وجود دارد .

اسیتوباکتر باکتری های گرم منفی بصورت کوکسی یا کوکوباسیل هستند و قدرت تخمیر ندارند . این باکتریها نیازمندیهای غذایی کمی برای رشد داشته و می توانند در شرایط نامساعد ، سطوح خشک و همچنین محیط آبی بمدت طولانی زنده بمانند . اسیتوباکتر به ندرت عامل عفونت های سخت در افراد با سطح ایمنی طبیعی می باشد . عفونت این باکتری بویژه در بیمارانی که در بخش های مراقبت ویژه بیمارستانها بستری هستند ، بسیار خطرناک می باشد . افراد مبتلا به سیستم فیروزیس ، نوتروپنی ، نقص ایمنی حاصل از درمان و یا شکسته شدن سدهای دفاعی بدن که بطور نرمال از حمله باکتریها جلوگیری می کنند ، در خطر عفونت با اسیتوباکتر هستند . میزان کلونیزاسیون اسیتوباکتر در افراد بستری شده در بیمارستان ، بویژه در افرادی که مدت بستری شدن آنها به درازا کشیده و یا درمان آنتی میکروبی وسیع و یا درمان ضد سرطان دریافت داشته اند در حال افزایش است . عفونت اسیتوباکتر در بیمارستانها ، بطور نسبتاً شایعی مجاری تنفسی را درگیر می کند . همچنین اسیتوباکتر می تواند عفونتهای بیمارستانی مجرای ادراری و عفونتهای زخم هم ایجاد کند و عفونت ممکن است به سپتی سمی هم پیشرفت نماید . اسیتوباکتر به عوامل ضد میکروبی بسیار مقاوم است که این مقاومت می تواند ذاتی و یا از طریق بدست آوردن عوامل ژنتیکی

مقاومت باشد . اکثر سویه های اسینتوباکتر بومانی به آمپی سیلین ، آموکسی سیلین - کلاولانیک اسید ، پنی سیلین ضد استافیلوکوکی ، سفالوسپورینهای با طیف وسیع ، تتراسایکلین ، ماکرولیدها ، ریفامپین و کلرامفنیکل مقاوم هستند . مقاومت به بتالاکتامازهای غیرکارباپنمی در این باکتری بطور بسیار شایعی با تولید بیش از حد سفالوسپوریناز همراه است . مقاومت به عوامل ضد میکروبی در میان ایزوله های کلینیکی ممکن است درمان عفونتها را بسیار مشکل کند و همچنین اثر بدی بر روی نتایج کلینیکی و هزینه های درمانی بگذارد . بنظر می رسد عوامل ضد میکروبی جدیدی که بتواند در مقابل این باکتری ها فعالیت موثر داشته باشند در آینده نزدیک در قابل دسترس نباشد که این موضوع اهمیت فعالیت عوامل ضد میکروبی رایج را بیشتر می کند . در این مطالعه فعالیت ضد میکروبی آنتی بیوتیک های وسیع الطیف بر روی ایزوله های اسینتوباکتر و ایزوله های موراکسلا کاتارالیس که از نمونه های کلینیکی بیمارستانهای فاطمه الزهرا ، علی اصغر بنت الهدی بوشهر بدست آمده بودند ، مورد تحقیق قرار گرفت .

## بیان مسئله:

عفونت بیمارستانی عفونتی است در یک فرد بستری در بیمارستان به شرطی که در زمان پذیرش ، عفونت مذکور در فاز نهفته و یا ظهور علائم بالینی نبوده و با گذشت ۴۸ تا ۷۲ ساعت از زمان بستری و یا طی دوره ای مشخص بین ۱۰ تا ۳۰ روز پس از ترخیص بیمار ظاهر شود . عفونت های بیمارستانی مشکل عمده در پزشکی مدرن و از علل شایع و مهم ابتلا ، افزایش طول مدت بستری ، تحمیل و افزایش هزینه های بیمارستانی و بروز مخاطرات بهداشتی و مرگ و میر محسوب می گردند . بین ۵ تا ۱۰٪ از بیماران بستری در بیمارستان و یا به عبارتی نزدیک به ۲ میلیون نفر در سال به عفونت بیمارستانی مبتلا می شوند که ۲۵٪ از این موارد در واحد مراقبت های ویژه بوده و سالانه با مرگ و میر ۹۰۰۰ نفر همراه است و برای تشخیص و درمان این عفونت ها سالانه چهار و نیم تا پنج و نیم میلیارد دلار هزینه صرف می شود . ریسک فاکتور های ابتلا به عفونت بیمارستانی عبارتند از: سن بیمار (دو طیف بالا و پایین سنی) ، بیماری های ناتوان کننده مزمن ، شوک ، تروما ، کوما ، مداخلات جراحی و لوله گذاری داخل تراشه .

از نظر باکتری شناسی در ۲۰ سال گذشته باسیل های گرم منفی شایعترین علت عفونت های بیمارستانی بوده اند ، همچنین کوکسی های گرم مثبت نظیر انتروکوک ، استرپتوکوک های گروه B واستافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی سیلین در سال های اخیر به عنوان پاتوژن های مسئول عفونت های بیمارستانی مطرح شده اند و گزارش هایی مبنی بر ظهور موراکسلا کاتارالیس نیز که از دیرباز جزء فلور نرمال نازوفارنکس محسوب می شد به عنوان عفونت بیمارستانی رو به افزایش است .

موراکسلا کاتارالیس اولین بار در سال ۱۸۹۶ به عنوان یک دیپلوکوک گرم منفی شرح داده شد و در ابتدا با نام میکروکوکوس یا نایسریا کاتارالیس خوانده می شد و در سال ۱۹۹۰ به برانهملا کاتارالیس و سپس موراکسلا کاتارالیس تغییر نام داد. موراکسلا کاتارالیس یک دیپلوکوک گرم منفی، فرصت طلب، هوازی و نرمال فلور نازوفارنکس انسان بوده، سومین علت شایع عفونت راه های هوایی تحتانی بزرگ سالان بعد از هموفیلوس انفلونزا و استرپتوکوک پنومونیا و همچنین سینوزیت و اوتیت مدیا در اطفال می باشد و در بیماری با نقص سیستم ایمنی می تواند منجر به نمونیا، اندوکاردیت، سپتی سمی و مننژیت شود و همچنین توانایی تولید آنزیم بتا لاکتاماز را داشته، قادر است در نمونه خلط خشک شده تا ۲۷ روز زنده بماند و به همین علت امکان گسترش بیمارستانی آن بر روی سطوح وجود دارد.

عواملی نظیر لوله گذاری داخل تراشه و ساکشن متناوب آن، بیماری با نقص سیستم ایمنی و افراد پیر با بیماری های قلبی و ریوی مزمن و ناتوان کننده زمینه را برای ظهور موراکسلا کاتارالیس به عنوان یک عفونت بیمارستانی مهیا می کنند.

اسینیتوباکتری یک باکتری گرم منفی، هوازی اجباری، کپسول دار، پلی مورف و غیره متحرک است که در مرحله رشد لگاریتمی به شکل باسیل دیده می شود ولی در مرحله سکون شکل کوکوباسیل دارد و بر روی محیط های کشت معمولی آزمایشگاهی به آسانی رشد می کند. اسینیتوباکتری از پاتوژن های مهم بیمارستانی بوده و با مرگ و میر زیادی همراه است. این باکتری به سفالوسپورین های دارای طیف اثر گسترده مقاومت ذاتی نشان می دهد، غشای خارجی آنها نسبت به آنتی بیوتیک های بتا لاکتام نفوذپذیری انتخابی دارد و با تغییر پورین های غشای خارجی، نفوذپذیری خود را به سایر

آنتی بیوتیک ها کاهش می دهد و این مکانیسم ها خود باعث ایجاد مقاومت به آنتی بیوتیک های بتالاکتام که طیف اثر گسترده دارند می شود . اسینیتوباکتر به طور وسیعی در طبیعت پراکنده بوده ، به وفور در منابع آب و خاک یافت می شود . این میکروارگانیسم در اوایل قرن بیستم شناسایی شد و هم اکنون ۲۳ گونه ژنومی از آن شناخته شده است . این باکتری بر مبنای توانایی مصرف گلوکز به دو دسته ساکارولیتیک و آساکارولیتیک تقسیم می شود . این میکرو ارگانیسم دارای ویرو لانس بالایی است و قادر است در محیط های بیمارستانی بخصوص بخش مراقبت های ویژه عفونت های شدیدی ایجاد کند و از محیط هایی همچون شیر های پاستوریزه ، غذا های فریز شده ، هوای بیمارستان و بسیاری از وسایل مورد استفاده در بیمارستان جدا شود . این باکتری در انواع ترشحات انسانی از جمله خلط ، ادرار ، مدفوع و ترشحات واژن وجود دارد . ۲۵٪ افراد این باکتری را بر روی سطح پوست خود و ۷٪ در ناحیه فارینژیال دارند . این باکتری می تواند بر روی سطوح خشک مدت ها زنده بماند و مقاومت بالای آن نسبت به شرایط محیطی ( ۱۱ روز در رطوبت ۳۱٪ و ۴ روز در رطوبت ۱۰٪ ) امکان حضور این باکتری در محیط بیمارستان را افزایش داده است . اسینیتوباکتر ۱٪ از همه عفونت های بیمارستانی و ۴٪ پنومونی های بیمارستانی را در آمریکا موجب می شود .

با توجه به اهمیت ، میزان مرگ و میر و بار مالی ناشی از عفونت های بیمارستانی و همچنین گسترش روز افزون پاتوژن های نا معمول همانند موراکسلا کاتارالیس ( که از دیرباز به عنوان نرمال فلور بی ضرر نازوفارتکس انسان شناخته می شد ) به عنوان عفونت بیمارستانی و آسینیتوباکتر به عنوان یکی از شایع ترین عوامل ایجادکننده عفونت های بیمارستانی به ویژه در بخش مراقبت های ویژه که نسبت به طیف وسیعی از آنتی بیوتیک ها مقاومت نشان می دهند .